

• 综述 •

天然多糖聚合物在载药水凝胶中的应用研究进展

曹芳语, 黄可欣, 石凤娜, 陈成, 王芳*

(南京林业大学化学工程学院, 南京 210037)

摘要:近年来,天然聚合物水凝胶发展迅速,充分展现了其作为药物输送系统的应用前景。多糖是一类多功能的大分子,参与许多对生命至关重要的生物相互作用,由于其良好的生物相容性,生物降解性,来源广泛和材料成本低等特性,在药物输送、伤口愈合等领域有较好的应用前景,成为制备载药水凝胶的良好材料。本文综述了纤维素、壳聚糖、透明质酸和海藻酸钠四种多糖聚合物作为载药水凝胶的应用进展,并讨论了该领域存在的问题和未来的发展方向。

关键词:生物材料; 天然聚合物; 多糖; 水凝胶; 载药

Application and Research Progress of Natural Polysaccharides in Drug-loaded Hydrogels

CAO Fang-yu, HUANG Ke-xin, SHI Feng-na, CHEN Cheng, WANG Fang*

(College of Chemical Engineering, Nanjing Forestry University, Nanjing 210037, China)

Abstract: In recent years, natural polymer hydrogels have developed rapidly and have fully demonstrated their potential applications as drug delivery systems. Polysaccharide is a kind of multifunctional macromolecules, which is involved in many biological interactions that are vital to life. Due to their advantages like biocompatibility, biodegradability, wide source and low material cost, polysaccharides have good application prospect in drug delivery, wound healing and some other fields, and they are ideal materials for the preparation of drug loaded hydrogels. In this paper, the application progress of cellulose, chitosan, hyaluronic acid and sodium alginate as drug loaded hydrogel carriers was reviewed. The existing problems and future development directions in this field were also discussed.

Keywords: Biomaterials; Natural polymers; Polysaccharides; Hydrogels; Drug delivery

生物材料是一种天然或人工合成的特殊功能材料,可用于调节、控制或参与生命系统各个部分,以修复组织损伤、促进愈合或诱导再生^[1]。医用载药水凝胶是常见的生物材料之一,近年来呈现蓬勃发展的态势^[2],它们是由亲水性聚合物组成的三维网络,可以通过吸收大量的水或生物体液膨胀到其最初干重的数千倍,同时保持其网络结构,并且可以在网络内有效地分散药物^[3]。

近年来,天然聚合物水凝胶因其可再生性和

可降解性而备受关注,可分为多糖、蛋白质和脂质三大类。多糖是一类多功能的大分子,参与许多对生命至关重要的生物相互作用,它们来源广泛,具有良好的生物相容性,可以进一步修饰以增加功能,衍生化的聚合物可以表现出新的化学性质,在药物输送、伤口愈合等领域有较好的应用前景^[4,5]。天然多糖种类繁多,例如从植物中可获得淀粉、纤维素、果胶,从动物来源可获得壳聚糖、透明质酸,从藻类中可获得海藻酸、卡拉胶,以及从

收稿:2022-03-30;修回:2022-05-16

基金项目:江苏省高校自然基金重大项目(21KJA220004),江苏省大学生创新创业训练计划项目(202110298058Y)

* 通讯联系人:王芳(1980-),女,博士,副教授,研究方向为生物降解高分子材料。E-mail: wangfang@njfu.edu.cn

doi:10.14028/j.cnki.1003-3726.2023.02.003

微生物中可提取环糊精、黄原胶和普鲁兰多糖等^[6]。本文主要综述了纤维素、壳聚糖、透明质酸、海藻酸钠四种天然多糖的性质以及作为载药水凝胶的应用进展,并讨论了该领域存在的问题和未来的发展方向。

1 天然多糖聚合物载药水凝胶

1.1 纤维素载药水凝胶

纤维素是一种来源广泛、天然可再生的多糖聚合物,它在生物医学、化工、食品等领域有极大的应用潜力,由于其具有良好的柔韧性、生物相容性和生物可降解性而成为非常有前景的药物载体材料,近年来引起了持续的关注^[7,8]。纤维素链上有大量的羟基,它们能够在纤维素大分子的分子内部和分子之间形成氢键,这导致天然纤维素的水溶性较差,极大地限制了它的使用范围。通过化学修饰将亲水基团引入纤维素分子链是增加其溶解度的有效策略。

羧甲基纤维素(CMC)是天然纤维素的羧甲基

化衍生物,与纤维素相比,CMC 具有良好的水溶性^[9]。其侧链上的羧基可以通过质子的得失对外部 pH 变化表现出智能响应行为,因此可用来制备 pH 响应性医用水凝胶。然而,CMC 水凝胶也存在力学强度较差,物理化学性质不太稳定的问题,不能满足复杂的使用环境。不少研究人员通过分子结构设计策略提高其强度,其中,双网络结构取得了不错的成果。

Song 等^[10]提出了一种由 CMC 网络和 *N*-异丙基丙烯酰胺(NIPAM)与丙烯酰胺(AM)的共聚物网络组成的双网络水凝胶(图 1),双网络的构建可以显著提高 CMC 凝胶的机械强度。此外,NIPAM 是一种应用广泛的热敏材料,可以实现 CMC 水凝胶的温度响应,有利于水凝胶在药物输送中的应用。他们将四环素加入到水凝胶中,并模拟其在小肠 pH 微环境和生理温度下的释放过程,探索其在肠道炎症治疗中的潜在应用。这种具有优异机械强度和双刺激响应的双网络水凝胶有望在药物输送和靶向治疗中发挥重要作用。

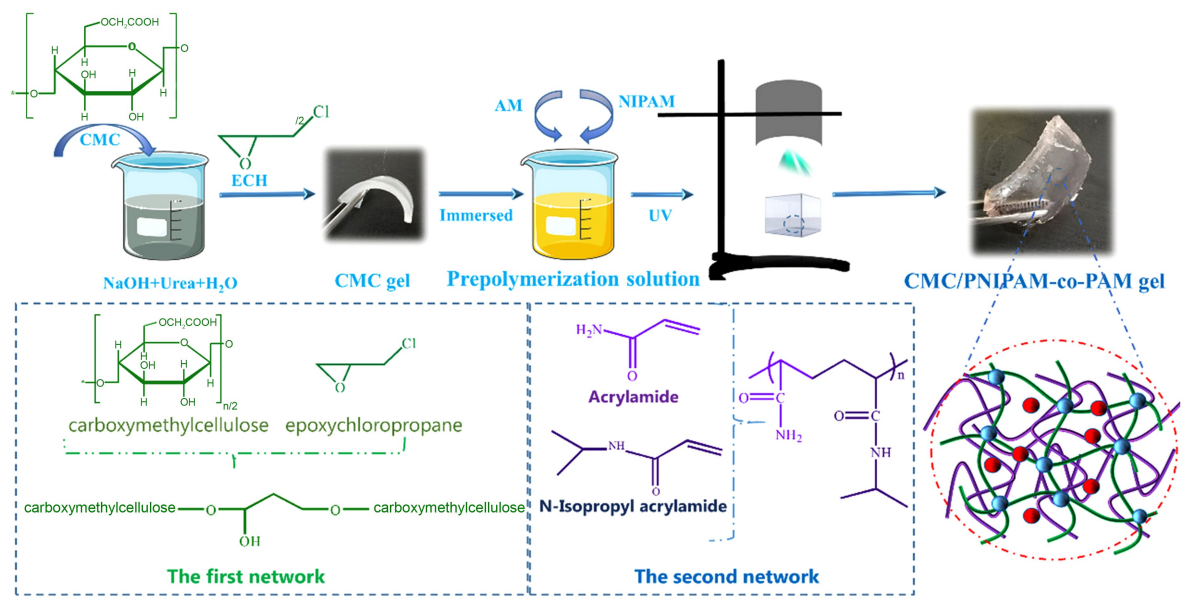


图 1 CMC/PNIPAM-co-PAM 水凝胶制备机理^[10] (2021 Elsevier 版权许可)
Figure 1 Illustration of the preparation mechanism and process of CMC/PNIPAM-co-PAM gel
(Reprinted with permission from Ref. [10]; Copyright 2021 Elsevier)

Zhong 等^[11]研发了以聚乙烯醇(PVA)-硼砂凝胶为基质,与多巴胺接枝的氧化羧甲基纤维素(OCMC-DA)和纤维素纳米纤维(CNF)构成双重增强网络,开发了一种多功能且具有延展性的复合水凝胶。OCMC-DA、PVA 和 CNF 之间的动态可逆硼酸酯键和氢键,以及新霉素和 OCMC-DA

之间的动态交联亚胺键,赋予水凝胶优异的自愈能力和拉伸性。该水凝胶具有良好的生物降解性和生物相容性以及 pH 响应性,在作为伤口愈合的敷料材料方面具有重要的应用前景。
与传统的单层水凝胶相比,多层水凝胶具有相对独立的层、可控层等优点。Hu 等^[12]制备了

具有多糖内核和合成聚合物外层的双层水凝胶,其中化学交联形成的聚(*N,N*-二甲基丙烯酰胺)(PDMA)或聚(丙烯酰胺)(PAA)外层水凝胶取代了之前通过聚电解质凝聚制备的膜结构。通过离子凝胶作用形成的内部海藻酸钠-羧甲基纤维素水凝胶在弱酸性肠道环境中对 pH 敏感,避免了胃内药物泄漏问题。通过化学交联制备的外层水凝胶物理化学性质稳定,溶胀行为小,可进一步防止水凝胶内部膨胀和扩散,最终实现药物的可持续释放。

乙酰乙酸纤维素(CAA)是以纤维素为原料,利用乙酰乙酸叔丁酯与纤维素分子中的羟基在均相体系中发生酯交换反应制得的。乙酰乙酰键可以作为反应活性位点进行二次衍生,例如和伯胺反应生成烯胺键,有助于进一步拓展纤维素的应用领域。CAA 作为一种高反应性中间体,可构筑稳定的多糖水凝胶三维网状交联结构应用于药物

缓释、细胞培养等领域^[13,14]。Liu 等^[15]构建了一种新型的 pH/氧化还原双响应纤维素水凝胶,通过 CAA 与胱胺二盐酸盐的反应引入烯胺和二硫键。该水凝胶在生理条件下可稳定存在 3 天。此外,将水凝胶包载药物小分子,并讨论了其 pH 或氧化还原刺激的释放特性。

我们课题组^[16]近年来在乙酰乙酸纤维素的研究中也取得了进展,制备了一种基于乙酰乙酸纤维素和羧甲基壳聚糖的自愈合水凝胶。为了提高水凝胶的强度并且加快其自愈合速率,用高碘酸钠将 CAA 氧化形成二醛基团,然后与羧甲基壳聚糖和草酰二肼(ODH)反应生成烯胺键和酰胺键共同交联的复合水凝胶(CMC/OCAA),该水凝胶具有 242 kPa 的拉伸强度和 17.07 kPa 的储能模量(图 2)。此外,复合水凝胶还具有良好的自愈合能力和抗疲劳性能,在生物医学、药物输送等方面具有良好的应用前景。

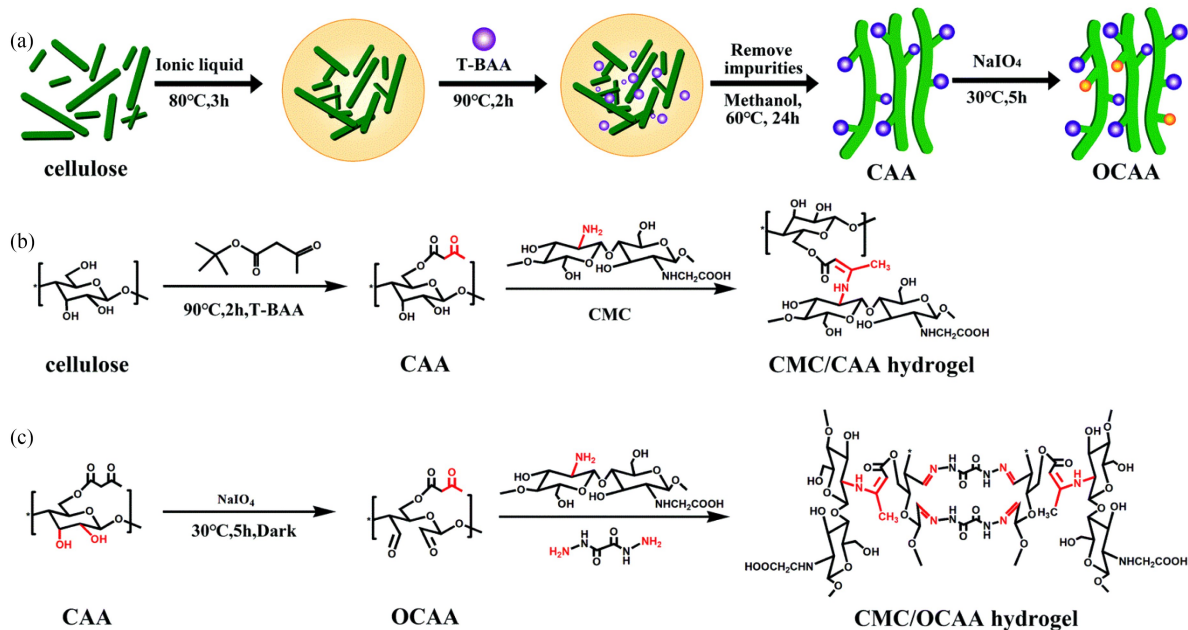


图 2 (a) CAA 和 OCAA 的合成路线;(b) CMC/CAA 水凝胶和(c) CMC/OCAA 水凝胶的凝胶化机理^[16]

(2021 The Royal Society of Chemistry 版权许可)

Figure 2 (a) The synthesis route of CAA and OCAA. The gelation mechanism of (b) CMC/CAA hydrogels and (c) CMC/OCAA hydrogels (Reprinted with permission from Ref. [16]; Copyright 2021 The Royal Society of Chemistry)

羟乙基纤维素(HEC)是纤维素的羟乙基化衍生物,在一定程度上可以提高纤维素的溶解度。Kong 等^[17]使用透明质酸和羟乙基纤维素成功制备了用于递送异甘草素的水凝胶。该水凝胶网络具有相互连接的开孔结构,容易装载和释放药物。这种水凝胶能吸收大量水分,使用适当的交联剂浓度和溶胀介质可以使其具有良好的粘弹性和网

络稳定性。由于透明质酸的高保水能力,可以通过水凝胶的皮肤水合作用改善活性化合物的皮肤渗透性。因此,该水凝胶作为一种有前途的透皮给药系统,在增强药物的皮肤渗透性上具有良好的发展前景。El-Sayed 等^[18]通过甲基丙烯酸羟乙酯与羟乙基纤维素接枝共聚,成功制备了一种可生物降解的新型聚合物水凝胶,并在优化条件

下与 N,N' -亚甲基双丙烯酰胺交联。该水凝胶的热稳定性有所提高,有较低的细胞毒性,具有良好的生物相容性,因此在递送不同的抗癌、抗溃疡和抗生素药物方面有重要的应用价值。

纤维素硫酸钠(NaCS)是一种半合成的纤维素衍生物,具有相对简单的链结构和独特的生物学性质。与天然纤维素相比,纤维素硫酸钠具有化学结构明确和易于分离纯化等优点。研究表明,它可以用作抗凝血剂、抗病毒剂、避孕药、人类免疫缺陷病毒(HIV)杀菌剂等。纤维素硫酸钠作为聚阴离子聚合物,容易与各种天然或合成的聚阳离子聚合物,如壳聚糖和聚二甲基二烯丙基氯化铵,发生静电作用形成聚电解质复合膜。由于温和的反应条件和广泛的聚合物选择性,由纤维素硫酸钠形成的聚电解质复合膜经常被研究用于药物输送和生物应用^[19]。

1.2 壳聚糖载药水凝胶

壳聚糖(CS)是一种阳离子聚合物,由亚基 D -氨基葡萄糖和 N -乙酰基- D -氨基葡萄糖通过 $\beta(1 \rightarrow 4)$ 糖苷键连接而成,它通过甲壳素脱乙酰化得到,是天然多糖中唯一的碱性多糖。壳聚糖可溶于酸性水溶液,而不溶于中性和碱性水溶液。在低 pH 值下,氨基很容易转化为铵基,使其具有良好的 pH 响应性。壳聚糖还具有良好的生物相容性、生物降解性、抗菌性和粘膜粘附性等特性,在

伤口愈合、药物靶向、药物输送和组织工程中具有广泛的适用性^[20,21]。

我们课题组^[22,23]近年来成功制备了基于壳聚糖及其衍生物的水凝胶,并用于药物输送。例如,采用二硫化物交联剂胱胺二盐酸盐(CYS)开发了一种具有抗癌和抗菌性能的羧甲基纤维素/壳聚糖复合水凝胶膜。其中羧甲基纤维素(CMC)作为水凝胶负载化疗药物 5-氟尿嘧啶(5-FU),壳聚糖(CS)形成微球包裹抗菌剂盐酸四环素。CS 微球通过氢键和静电相互作用掺入 CMC 水凝胶中制备出 CMC/CS 复合水凝胶膜(图 3)。另外,我们还合成了胱胺二盐酸盐交联的羧甲基纤维素/羟丙基三甲基氯化铵壳聚糖复合水凝胶膜,作为 5-氟尿嘧啶的载体。相比纯 CMC 水凝胶,复合薄膜的溶胀性和拉伸强度均有显著的提高,并且在还原介质和弱酸性条件下表现出药物加速释放的性能。此外,两种复合水凝胶膜还具有良好的生物相容性并且对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌具有良好的抗菌活性。这种具有抗癌和抗菌性能的载药水凝胶在术后癌症治疗中具有较好的应用前景。

Omidi 等^[24]开发了一种由壳聚糖(CS)、胺化纤维素纳米晶须(WN)和胺化石墨烯(GN)组成的 pH 响应水凝胶,使用合成二醛作为交联剂,通过形成可逆的亚胺键连接胺化石墨烯片、壳聚糖链

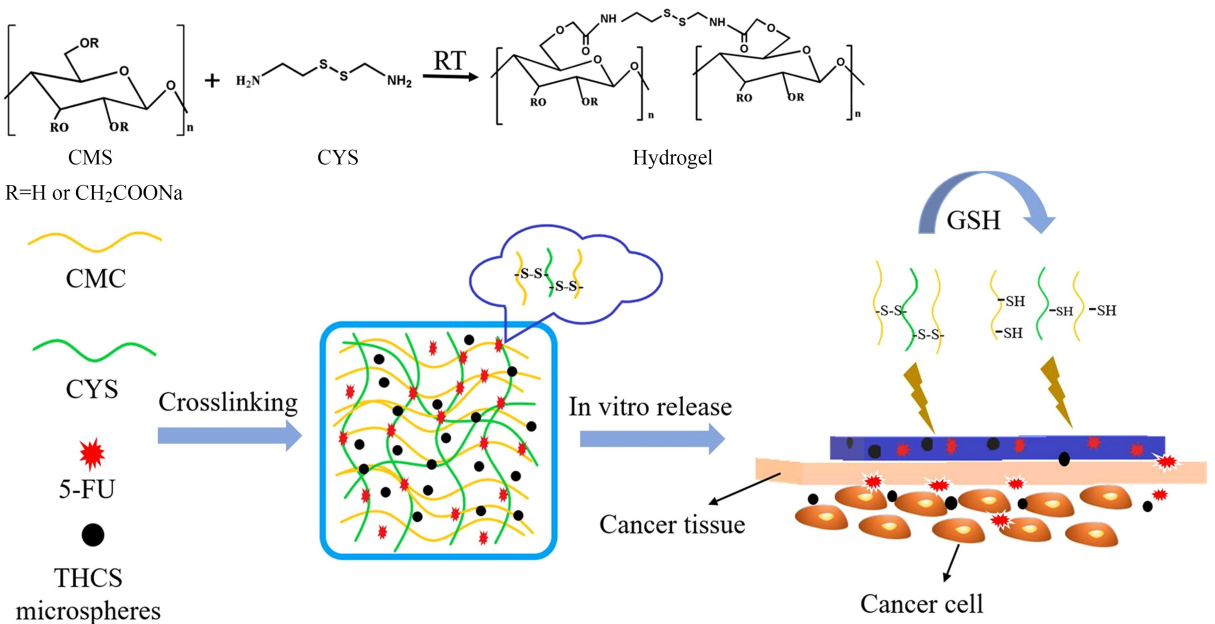


图 3 CMC/CS 复合水凝胶的制备机理^[22] (2019 Elsevier 版权许可)

Figure 3 The preparation mechanism of CMC/CS composite hydrogel (Reprinted with permission from Ref. [22]; Copyright 2019 Elsevier)

和胺化纤维素纳米晶须(图 4)。在加入交联剂几分钟内可快速生成水凝胶。体内实验表明,皮下注射可在大鼠皮肤内快速生成凝胶。抗菌研究证

实,CGW 水凝胶对革兰氏阳性菌具有很强的抗菌活性。因此,该水凝胶是一种很有前途的局部给药系统。

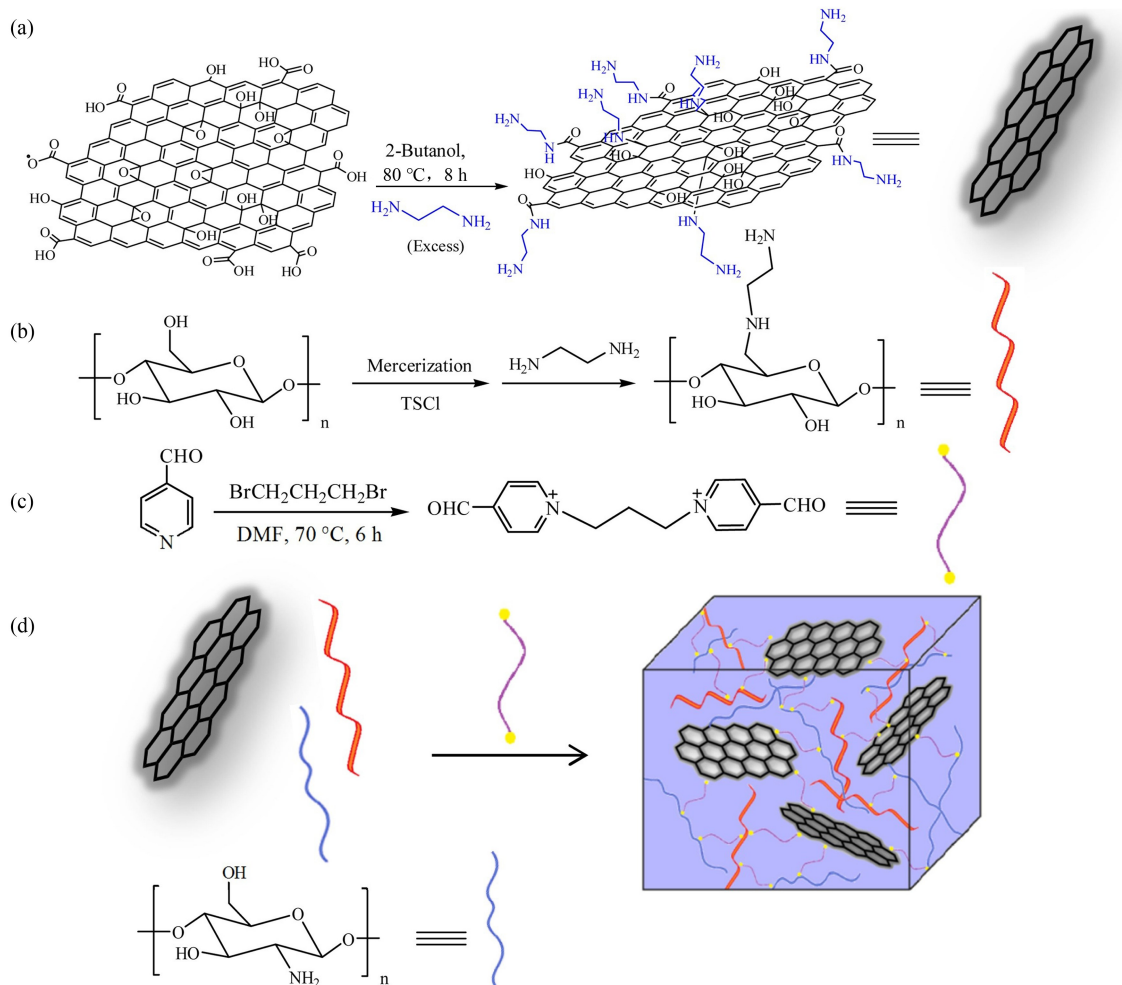


图 4 (a) GN, (b) WN, (c) 2P 的制备反应方程式及 (d) CGW 水凝胶的制备示意图^[24]

(2020 Elsevier 版权许可)

Figure 4 Preparation of (a) GN, (b) WN, (c) 2P, and (d) formation of CGW hydrogel

(Reprinted with permission from Ref. [24]; Copyright 2020 Elsevier)

将壳聚糖进行化学功能化,可改善其在水凝胶制剂中使用的相关特性^[25]。Pistone 等^[26]研究了一种用于软组织工程和控制药物释放的新配方,由壳聚糖-树枝状大分子-羟基磷灰石水凝胶组成,该水凝胶通过将壳聚糖与不同分子量的超支化 PAMAM 树枝状大分子共价接枝,然后在羟基磷灰石上原位沉淀和凝胶化。水凝胶中包载了酮洛芬作为药物模型,以研究药物的释放行为。该水凝胶可以将羟基磷灰石的骨传导特性与壳聚糖-树枝状大分子水凝胶的药物释放行为和良好的加工性能相结合,为基于生物聚合物支架在组织工程领域的应用开辟了新途径。

壳聚糖在水和其他常见有机溶剂中的不溶性限制了它的应用。羧甲基壳聚糖(CMCS)是壳聚糖的水溶性衍生物,由于羧甲基壳聚糖比壳聚糖具有更高的生物相容性、高保湿能力、更高的粘度和增强的抗菌性能,使其作为水凝胶在伤口愈合领域中有非常好的应用前景^[27]。Yu 等^[28]在温和和环保的制备工艺下开发了一种混合纳米结构脂质载体的 pH 和热双敏水凝胶(NLC-Gel),用于槲皮素(QN)的眼部递送(图 5)。与戊二醛交联剂相比,通过京尼平交联的槲皮素/羧甲基壳聚糖水凝胶表现出更好的细胞相容性和更弱的眼部刺激性。荧光成像和离体经角膜研究的结果表明,

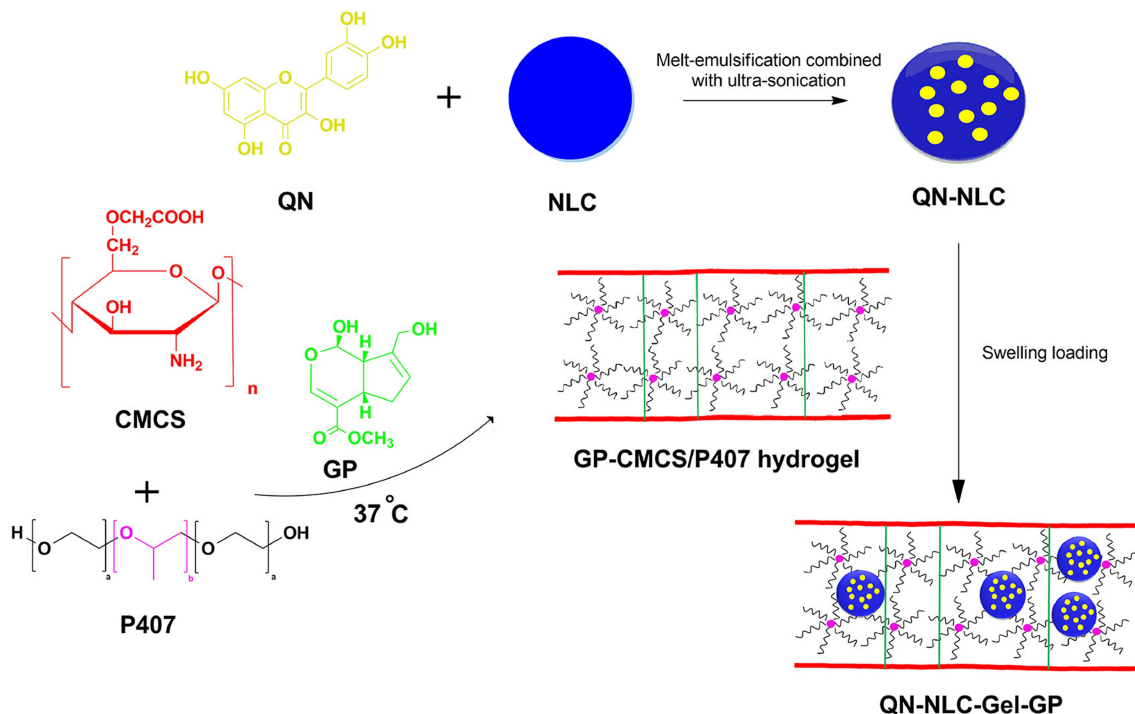


图5 京尼平交联的含有 NLC 的槲皮素/水凝胶混合给药水凝胶系统^[28] (2020 American Chemical Society 版权许可)

Figure 5 Schematic diagram of NLC loaded with quercetin/hydrogel cross-linked by genipin hybrid drug delivery system (QN-NLC-Gel-GP) (Reprinted with permission from Ref. [28]; Copyright 2020 American Chemical Society)

NLC-Gel 可以促进亲脂性分子经角膜渗透,并且掺入水凝胶可以增加 NLC 的角膜前停留时间,提供了隔离给药系统所不具备的有利功能。

壳聚糖盐酸盐(CHC)是壳聚糖上的氨基和盐酸反应得到的产物,水溶性好,在温和条件下快速质子化,是一种具有强阳离子性的壳聚糖衍生物,易与带负电荷的物质形成聚电解质复合物。Wang 等^[29]利用壳聚糖盐酸盐和纤维素硫酸钠,通过静电相互作用制备了一种水凝胶膜,加入三聚磷酸钠作为交联剂,以改善水凝胶膜的微观结构。用布洛芬作为模型药物研究了一种新型高效的透皮给药系统。这种给药系统可以显著减少胃肠道副作用,避免肝脏首过代谢。因此,该水凝胶膜具有开发透皮给药载体的应用潜力。

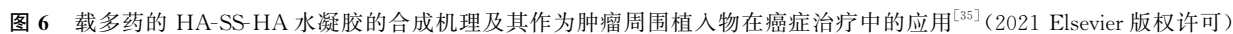
1.3 透明质酸载药水凝胶

透明质酸(HA)是一种天然粘多糖,包含交替重复的 D-葡萄糖醛酸和 N-乙酰基-D-葡萄糖胺二糖单元,是细胞外基质(ECM)的主要成分,在细胞生长和维持组织结构稳定性方面发挥着重要作用。HA 分子中含有大量的羟基和羧基,这些基团的存在赋予了透明质酸更多的活性位点。它不仅可以与水形成氢键,具有出色的保水性,而且还可以通过化学反应与其他化合物形成新的聚合

物。因此,透明质酸作为活性成分广泛用于制药和化妆品领域,特别是作为可注射水凝胶药物载体,可实现局部和持续药物释放^[30~32]。

可注射水凝胶通常是柔软的,并且具有交联网络诱导的多孔结构,以确保其高载药能力。各种亲水性或疏水性药物,可以装载在水凝胶的多孔结构内,并通过不同的机制持续释放^[33,34]。Xu 等^[35]合成了硫醇修饰的透明质酸(HA-SH),包载抗癌药物后形成可注射水凝胶(HA-SS-HA)(图6)。在皮下移植的肿瘤周围注射载药水凝胶后,药物逐渐释放以用于癌症治疗。该水凝胶分别作为化疗药物、光敏剂和光热试剂的载体,用于癌症治疗中的化学疗法、光动力疗法和光热疗法。体内实验证实,这种植入物生物相容性好,可以实现长期持续的瘤周药物释放,确保其高肿瘤聚集效率和满意的抑瘤效果。

Leng 等^[31]设计了一种基于透明质酸(HA)的注射型水凝胶,用于同时递送和缓释紫杉醇(PTX)和表柔比星(EPB),以防止乳腺肿瘤术后的复发和转移。先将紫杉醇加载到三嵌段 PCL-PEG-PCL(PCEC)共聚物中制备 PTX 纳米颗粒(PPNP),并将 PPNP 与 EPB 一起封装在可注射的 HA 水凝胶中形成 PPNPs/EPB@HA-Gel(图7)。



a peritumoral implant for cancer treatment (Reprinted with permission from Ref. [35]; Copyright 2021 Elsevier)



(2021 Elsevier 版权许可)

Figure 7 Schematic illustration of preparing PPNPs/EPB@HA-Gel as an *in situ* dual-drug co-delivery system for preventing tumor postoperative recurrence and lung metastasis

(Reprinted with permission from Ref. [31]; Copyright 2021 Elsevier)

将其注射到肿瘤切除部位后,随着 HA 水凝胶的吸收,EPB 首先从 PPNPs/EPB@HA-Gel 中释放

出来,然后 PTX 从分解的 PPNP 中释放。通过细胞毒性、细胞凋亡和细胞摄取等体外实验,证明了

其良好的生物相容性和癌细胞特异性靶向作用,两种药物的协同作用有效地预防了肿瘤复发和肺转移。

Zhang 等^[36] 制备了一种 pH 敏感的复合透明质酸/明胶(HA/GE)水凝胶药物递送系统,该系统包含负载姜黄素(CUR)的羧甲基壳聚糖(CC)微球,用于炎症性肠病(IBD)的治疗。多糖载体可以被结肠细菌特异性降解,从而在结肠中实现位置特异性释放,而不被消化道上部(胃、小肠)吸收,提高了姜黄素在口服治疗结肠炎中的生物利用度。透明质酸是一种阴离子载体,具有预防和修复肠道发炎的优点,羧甲基壳聚糖在结肠中表现出良好的黏膜吸附性。将载有 CUR 的 CC 微球嵌入 HA-GE 水凝胶中,以进一步延长药物释放时间并增强 CUR 在结肠部位的治疗效果。该制剂表现出良好的体外缓释性能,50 h 药物释放率为 65%,体内药代动力学实验表明,结肠组织中的高水平 CUR 维持超过 24 h。此外,该制剂显著抑制了巨噬细胞分泌的促炎细胞因子白细胞介素-6

(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的水平。该研究为新型口服控释给药系统提供了参考。

此外,透明质酸还可以进行化学修饰以获得对外部刺激响应的性能。Oliveira 等^[30] 利用苯基硼酸和二醇分子之间交联后的动态性质和 pH 依赖性来控制动态共价水凝胶(HG)中抗光老化剂二氢咖啡酸(DHCA)的释放。动态水凝胶是通过用糖类(GLU)残基修饰的透明质酸(HA)和 3-氨基苯基硼酸(APBA)官能化的透明质酸之间形成可逆硼酸酯键来制备的,其中一部分参与 DHCA 的络合(图 8)。与 pH=6 时相比,水凝胶在 pH=7.4 时的动态模量增加,弛豫时间缩短,并且在 pH=7.4 时掺入了更多的 DHCA。此外,这种水凝胶通过药物可逆络合延长了 DHCA 在 pH=7.4 条件下的释放,而在酸性(皮肤)条件下释放速度最快,并且将 DHCA 纳入网络,增强了其对皮肤成纤维细胞的保护作用。因此,这种智能 HA 水凝胶在防止皮肤光老化方面有较好的应用潜力。

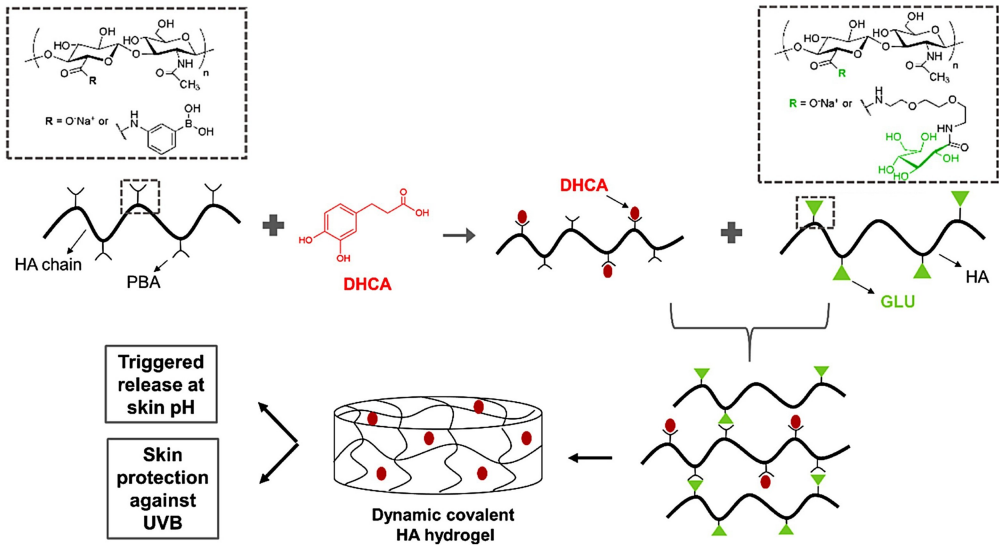


图 8 HA-PBA 与 DHCA 络合制备含动态共价硼酸酯键水凝胶的示意图^[30] (2020 Elsevier 版权许可)

Figure 8 DHCA complexation by HA-PBA and production of HG containing DHCA via reversible boronate ester bond formation (Reprinted with permission from Ref. [30]; Copyright 2020 Elsevier)

1.4 海藻酸钠载药水凝胶

海藻酸钠(SA)是海藻酸盐的衍生物,也是一种常用的天然多糖,它是一种聚阴离子多糖,在水性介质中具有在多价阴离子存在下形成凝胶的独特性质。海藻酸钠的化学结构包括(1→4)键连接的 β -D-甘露糖醛酸(M Block)和 α -L-古洛糖醛酸(G Block),分子链是根据均聚序列(MM 和 GG)或交替

序列(MG,GM)形成的。M 嵌段和 G 嵌段的含量、在聚合物链中的分布以及各嵌段的长度是决定海藻酸盐理化性质及其胶凝性能的重要因素。海藻酸钠具有生物相容性,可在温和条件下凝胶化,并且可以很容易地进行修饰以获得具有新功能的各种衍生物。作为一种天然高分子聚合物,海藻酸钠以其可调节的物理性质、可控的降解性和对药物的

保护能力,在药物递送领域具有广阔的前景^[1,37]。

海藻酸钠因其无毒、可生物降解而被认为是一种优良的肠道给药基质,它有良好的 pH 敏感特性,在 pH=1.2(胃环境)时收缩,在 pH=7.4(肠道环境)时膨胀。Xie 等^[38]采用冻融后的钙离子交联法制备了聚乙烯醇/海藻酸钠水凝胶。水凝胶的载药率随海藻酸钠含量、冻融循环次数和氯化钙溶液浓度的增加而降低,在模拟肠液中氯霉素的释放速率和累积释放量高于胃液,通过控制海藻酸钠的含量、冻融循环的次数和氯化钙溶液的浓度,可以调节聚乙烯醇/海藻酸钠水凝胶中氯霉素的释放行为。

由于海藻酸钠水凝胶网络的高亲水性和弱机

械强度,药物的突释和泄漏现象是影响其使用的关键因素^[39]。为了改善这个问题,Hu 等^[40]以天然多糖海藻酸钠(SA)和壳聚糖(CS)以及半合成聚合物羟丙基纤维素(HPMC)为基础,采用两种交联方法制备了复合水凝胶。一种交联过程是 SA 与 Ca^{2+} 的离子凝胶化,而另一个交联过程是聚阴离子聚合物 SA 和聚阳离子聚合物 CS 的聚电解质络合(图 9)。结果表明,HPMC-SA 复合水凝胶在模拟肠液中具有有良好的吸水性和稳定性,可长时间保持形态,在体外模拟肠液中溶胀率达到最大值。此外,该水凝胶制备条件温和,方法简单,具有更高的载药能力和更好的生物大分子缓释能力,可作为生物学应用的药物载体。

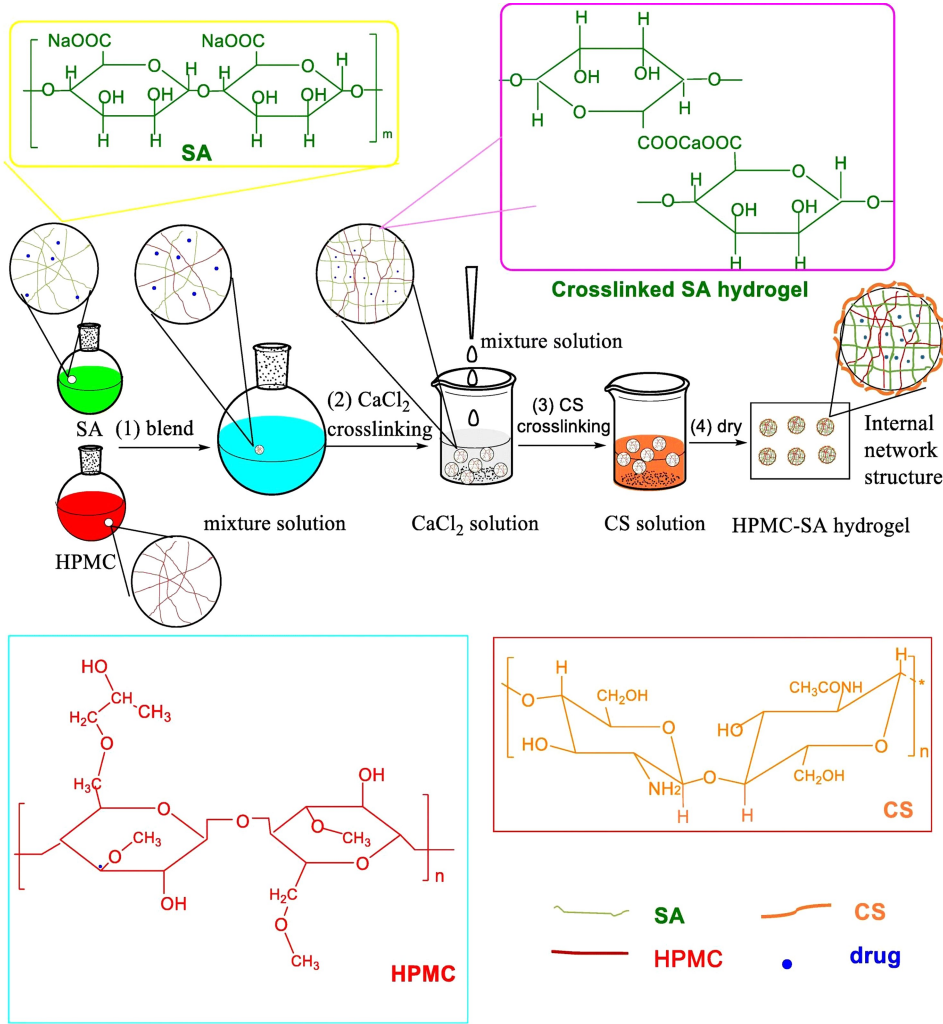


图 9 HPMC-SA 水凝胶的形成机理及制备工艺^[40] (2018 Springer Nature 版权许可)

Figure 9 Formation mechanism and preparation process of HPMC-SA hydrogels
(Reprinted with permission from Ref. [40]; Copyright 2018 Springer Nature)

He 等^[41]开发了一种由胶原肽功能化的羧甲基壳聚糖(CS)和氧化甲基丙烯酸海藻酸钠(SA)组成

的双网络交联多糖水凝胶。胶原蛋白肽(COP)由胶原蛋白水解而成,可促进细胞增殖,非常有利于伤

口愈合。氧化甲基丙烯酸海藻酸钠分子结构中的醛基通过席夫碱反应与羧甲基壳聚糖上的氨基快速交联,形成单一网络水凝胶。然后,甲基丙烯酸酯基团在紫外光下发生二次光交联,得到双网络交联的 CS/SA 水凝胶(图 10),提高了水凝胶的力学

性能,从而防止伤口敷料受损引起的二次伤口感染。小鼠体内实验研究表明,双网络 CS/SA 水凝胶通过调节炎症过程,促进胶原蛋白沉积和改善血管化,显著加速伤口愈合。因此,功能化的双网络水凝胶具有作为伤口敷料的应用潜力。

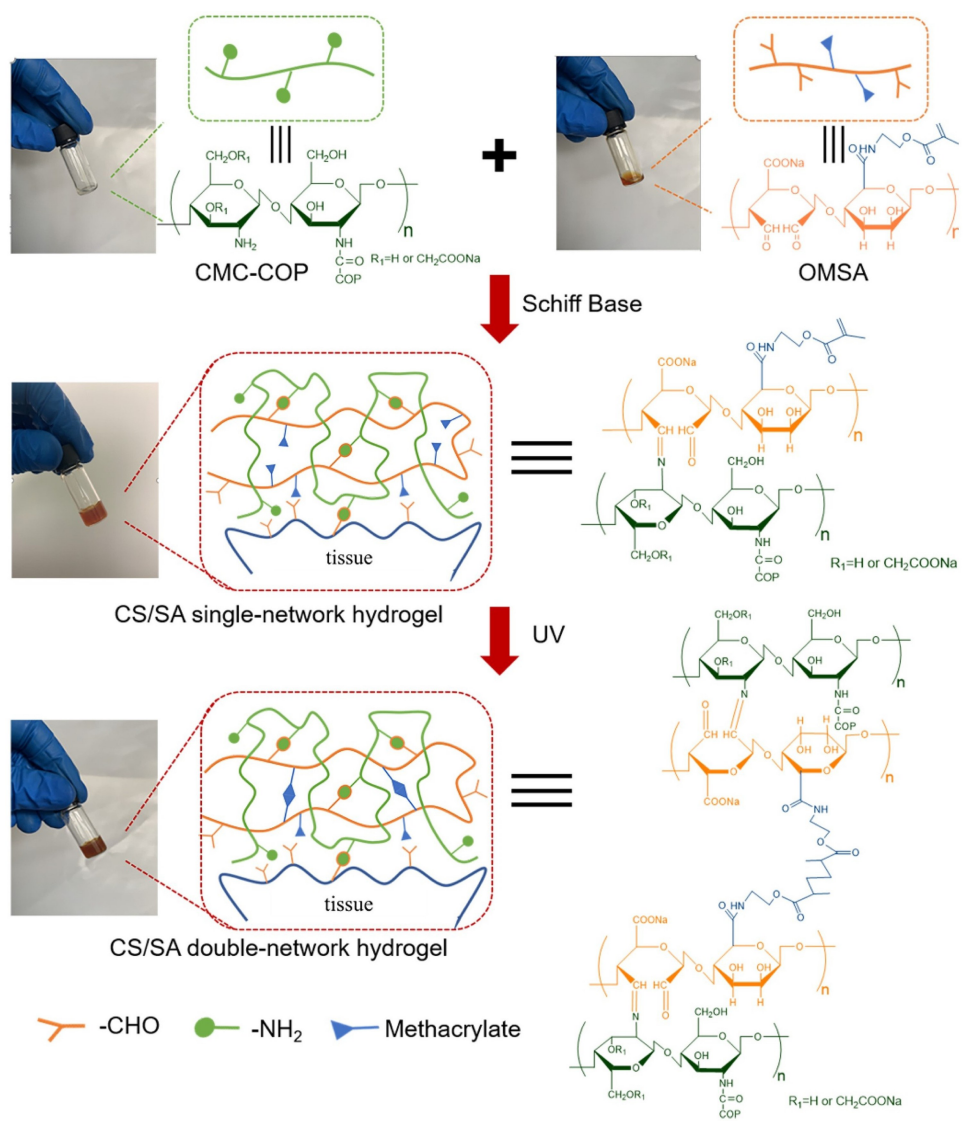


图 10 双网络交联的 CS/SA 水凝胶示意图^[41](2021 Elsevier 版权许可)

Figure 10 Preparation of CS/SA hydrogels (Reprinted with permission from Ref. [41]; Copyright 2021 Elsevier)

Khalid 等^[42]采用自由基共聚技术合成了 pH 响应性海藻酸钠接枝聚丙烯酸水凝胶(SA-g-pAA 水凝胶),将洛索洛芬钠水合物(LSH)作为模型药物,并对其药物递送进行了研究。在 pH 值为 7.4 时,水凝胶具有最大的溶胀率、载药量和药物释放量。Chen 等^[43]开发了一种共价交联的 pH 敏感性复合壳聚糖-海藻酸水凝胶,该水凝胶通过氧化海藻酸钠(OAIG)中的醛基和羧甲基壳聚糖(CMCS)中的氨基之间的席

夫碱键交联。为了提高水凝胶的机械强度,在水凝胶中加入聚乙烯醇(PVA)与多糖形成氢键。该复合凝胶支架具有良好的药物释放性和抗菌性能,在药物输送和伤口愈合应用中具有潜在用途。近年来,纤维素、壳聚糖及其衍生物、透明质酸、海藻酸钠四种多糖水凝胶在口服给药、透皮给药及注射给药系统中的应用和对应的生物特性要求如表 1 所示。

表 1 四种多糖载药水凝胶作为不同给药系统的应用及其生物特性

Table 1 Application and biological characteristics of four polysaccharide drug loaded hydrogels as different drug delivery systems			
给药方式	多糖种类	参考文献	生物特性
口服给药	纤维素及其衍生物	[10,12]	具有 pH 敏感性和良好的稳定性。避免药物在胃里释放,从而增加药物的生物利用度和减少对胃黏膜的刺激
	壳聚糖及其衍生物	[3,44]	
	透明质酸	[36]	
	海藻酸钠	[38,40,42]	
透皮给药	纤维素及其衍生物	[11,17,29]	出色的保水性,通过与皮肤发生水合作用来增强皮肤渗透性,从而增加对药物的吸收
	壳聚糖及其衍生物	[29,45]	
	透明质酸	[17,30,46]	
	海藻酸钠	[41]	
注射给药	纤维素及其衍生物	[47,48]	良好的生物相容性和稳定性;对外界刺激敏感(如 pH 和温度),易发生溶胶-凝胶的转变;具有优异的机械性能和粘弹性
	壳聚糖及其衍生物	[24,49]	
	透明质酸	[31,35,50]	
	海藻酸钠	[51]	

2 结语与展望

综上所述表明,天然聚合物水凝胶具有生物相容性、可再生性、低免疫排斥等良好性质,是应用于生物医学领域的理想候选材料。纤维素可以通过改性来提高水溶性,同时可以制备双网络水凝胶来提高其力学性能,透明质酸是细胞外基质的主要成分,适合制备可注射水凝胶,壳聚糖和海藻酸钠对 pH 敏感,因此适用于开发 pH 响应性水凝胶。

尽管多糖水凝胶在药物输送系统中前景广阔,但其临床应用仍存在一些挑战。大多数药物递送系统仅在体外进行研究,在体内的性能仍不清楚。因此,未来的研究应逐渐转向体内试验。此外,天然多糖水凝胶的理化性质普遍较差,如力学性能较弱,降解和代谢的速度不易控等问题,不能满足复杂的体内环境。今后的研究可考虑对天然多糖的结构进行更合理的设计,以及与其他聚合物或纳米生物材料相结合,来提高其在体内复杂生理环境中的适用性,以尽早实现多糖载药水凝胶的广泛临床应用。

参考文献:

[1] Teng, K. X. ; An, Q. ; Chen, Y. ; Zhang, Y. H. ; Zhao, Y. T. Recent development of alginate-based materials and their versatile functions in biomedicine, flexible electronics, and environmental uses. *ACS Biomater. Sci. Eng.*, **2021**, 7(4),

1302-1337.
[2] 尹高威, 范治平, 程萍, 丁壮, 王正平, 韩军. 天然高分子多糖基载药水凝胶研究进展. 聊城大学学报(自然科学版), **2021**, 34(3), 83-90.
[3] Xie, C. X. ; Tian, T. C. ; Yu, S. T. ; Li, L. pH-Sensitive hydrogel based on carboxymethyl chitosan/sodium alginate and its application for drug delivery. *J. Appl. Polym. Sci.*, **2019**, 136(1), 46911.
[4] 廖美红, 石锐, 张立群. 天然多糖类纳米凝胶药物载体的研究进展. 高分子通报, **2016**, (12), 1-9.
[5] 王通, 王广飞, 张淑敏, 曲承蕾, 李诚博, 高永林. 基于天然多糖的水凝胶伤口敷料的研究进展. 材料导报, **2022**, 36(6), 182-190.
[6] 黄龙, 曾文, 徐冰, 张灿阳, 马少华, 张翀, 王怡, 邢新会. 口服多糖靶向药物递送体系在结肠疾病治疗中的应用研究进展. 药学学报, **2022**, 57(4), 976-989.
[7] Yan, G. H. ; Chen, B. L. ; Zeng, X. H. ; Sun, Y. ; Tang, X. ; Lin, L. Recent advances on sustainable cellulosic materials for pharmaceutical carrier applications. *Carbohydr. Polym.*, **2020**, 244, 116492.
[8] 康宏亮, 刘瑞刚, 黄勇. 纤维素基功能材料的研究进展. 高分子通报, **2016**, (9), 87-98.
[9] Guarnizo-Herrero, V. ; Torrado-Salmerón, C. ; Torres Pabón, N. S. ; Torrado Durán, G. ; Morales, J. ; Torrado-Santiago, S. Study of different chitosan/sodium carboxymethyl cellulose propor-

- tions in the development of polyelectrolyte complexes for the sustained release of clarithromycin from matrix tablets. *Polymers*, **2021**, 13(16), 2813.
- [10] Song, F. Y.; Gong, J. W.; Tao, Y. H.; Cheng, Y.; Lu, J.; Wang, H. S. A robust regenerated cellulose-based dual stimuli-responsive hydrogel as an intelligent switch for controlled drug delivery. *Int. J. Biol. Macromol.*, **2021**, 176, 448-458.
- [11] Zhong, Y. J.; Seidi, F.; Li, C. C.; Wan, Z. M.; Jin, Y. C.; Song, J. L.; Xiao, H. N. Antimicrobial/biocompatible hydrogels dual-reinforced by cellulose as ultrastretchable and rapid self-healing wound dressing. *Biomacromolecules*, **2021**, 22(4), 1654-1663.
- [12] Hu, Y.; Hu, S.; Zhang, S. W.; Dong, S. Y.; Hu, J.; Kang, L.; Yang, X. Z. A double-layer hydrogel based on alginate-carboxymethyl cellulose and synthetic polymer as sustained drug delivery system. *Sci. Rep.*, **2021**, 11, 9142.
- [13] Rong, L. D.; Shen, X.; Wang, B. J.; Mao, Z. P.; Feng, X. L.; Sui, X. F. Antibacterial thyme oil-loaded organo-hydrogels utilizing cellulose acetate as reactive polymer emulsifier. *Int. J. Biol. Macromol.*, **2020**, 147, 18-23.
- [14] Liu, H. C.; Li, C. J.; Wang, B. J.; Sui, X. F.; Wang, L.; Yan, X. L.; Xu, H.; Zhang, L. P.; Zhong, Y.; Mao, Z. P. Self-healing and injectable polysaccharide hydrogels with tunable mechanical properties. *Cellulose*, **2018**, 25(1), 559-571.
- [15] Liu, H. C.; Rong, L. D.; Wang, B. J.; Xie, R. Y.; Sui, X. F.; Xu, H.; Zhang, L. P.; Zhong, Y.; Mao, Z. P. Facile fabrication of redox/pH dual stimuli responsive cellulose hydrogel. *Carbohydr. Polym.*, **2017**, 176, 299-306.
- [16] Huang, K. X.; Xu, H. T.; Chen, C.; Shi, F. N.; Wang, F.; Li, J. R.; Hu, S. A novel dual crosslinked polysaccharide hydrogel with self-healing and stretchable properties. *Polym. Chem.*, **2021**, 12(42), 6134-6144.
- [17] Kong, B. J.; Kim, A.; Park, S. N. Properties and *in vitro* drug release of hyaluronic acid-hydroxyethyl cellulose hydrogels for transdermal delivery of isoliquiritigenin. *Carbohydr. Polym.*, **2016**, 147, 473-481.
- [18] El-Sayed, N. S.; Awad, H.; El-Sayed, G. M.; Nagieb, Z. A.; Kamel, S. Synthesis and characterization of biocompatible hydrogel based on hydroxyethyl cellulose-g-poly(hydroxyethyl methacrylate). *Polym. Bull.*, **2020**, 77(12), 6333-6347.
- [19] Zhang, Q. L.; Lin, D. Q.; Yao, S. J. Review on biomedical and bioengineering applications of cellulose sulfate. *Carbohydr. Polym.*, **2015**, 132, 311-322.
- [20] Peers, S.; Montembault, A.; Ladavière, C. Chitosan hydrogels for sustained drug delivery. *J. Control. Release*, **2020**, 326, 150-163.
- [21] Akrami-Hasan-Kohal, M.; Eskandari, M.; Solouk, A. Silk fibroin hydrogel/dexamethasone sodium phosphate loaded chitosan nanoparticles as a potential drug delivery system. *Colloids Surf. B Biointerfaces*, **2021**, 205, 111892.
- [22] Wang, F.; Zhang, Q.; Li, X. X.; Huang, K. X.; Shao, W.; Yao, D. W.; Huang, C. B. Redox-responsive blend hydrogel films based on carboxymethyl cellulose/chitosan microspheres as dual delivery carrier. *Int. J. Biol. Macromol.*, **2019**, 134, 413-421.
- [23] Wang, F.; Zhang, Q.; Huang, K. X.; Li, J. R.; Wang, K.; Zhang, K.; Tang, X. Y. Preparation and characterization of carboxymethyl cellulose containing quaternized chitosan for potential drug carrier. *Int. J. Biol. Macromol.*, **2020**, 154, 1392-1399.
- [24] Omid, S.; Pirhayati, M.; Kakanejadifard, A. Co-delivery of doxorubicin and curcumin by a pH-sensitive, injectable, and *in situ* hydrogel composed of chitosan, graphene, and cellulose nanowhisker. *Carbohydr. Polym.*, **2020**, 231, 115745.
- [25] Argüelles-Monal, W.; Lizardi-Mendoza, J.; Fernández-Quiroz, D.; Recillas-Mota, M.; Montiel-Herrera, M. Chitosan derivatives: introducing new functionalities with a controlled molecular architecture for innovative materials. *Polymers*, **2018**, 10(3), 342.
- [26] Pistone, A.; Iannazzo, D.; Celesti, C.; Scolaro, C.; Giofrè, S. V.; Romeo, R.; Visco, A. Chitosan/PAMAM/hydroxyapatite engineered drug release hydrogels with tunable rheological properties. *Polymers*, **2020**, 12(4), 754.
- [27] Upadhyaya, L.; Singh, J.; Agarwal, V.; Tewari, R. P. Biomedical applications of carboxymethyl chitosans. *Carbohydr. Polym.*, **2013**, 91(1), 452-466.
- [28] Yu, Y. B.; Xu, S.; Yu, S. H.; Li, J. Y.; Tan,

- G. X. ; Li, S. M. ; Pan, W. S. A hybrid genipin-cross-linked hydrogel/nanostructured lipid carrier for ocular drug delivery: cellular, *ex vivo*, and *in vivo* evaluation. *ACS Biomater. Sci. Eng.*, **2020**, 6(3), 1543-1552.
- [29] Wang, X. H. ; Su, T. ; Zhao, J. ; Wu, Z. ; Wang, D. ; Zhang, W. N. ; Wu, Q. X. ; Chen, Y. Fabrication of polysaccharides-based hydrogel films for transdermal sustained delivery of Ibuprofen. *Cellulose*, **2020**, 27(17), 10277-10292.
- [30] de Oliveira, M. M. ; Nakamura, C. V. ; Auzély-Velty, R. Boronate-ester crosslinked hyaluronic acid hydrogels for dihydrocaffeic acid delivery and fibroblasts protection against UVB irradiation. *Carbohydr. Polym.*, **2020**, 247, 116845.
- [31] Leng, Q. Q. ; Li, Y. ; Zhou, P. ; Xiong, K. ; Lu, Y. ; Cui, Y. X. ; Wang, B. Q. ; Wu, Z. X. ; Zhao, L. ; Fu, S. Z. Injectable hydrogel loaded with paclitaxel and epirubicin to prevent postoperative recurrence and metastasis of breast cancer. *Mater. Sci. Eng. C*, **2021**, 129, 112390.
- [32] Yang, Y. Y. ; Xu, L. F. ; Wang, J. F. ; Meng, Q. Y. ; Zhong, S. L. ; Gao, Y. ; Cui, X. J. Recent advances in polysaccharide-based self-healing hydrogels for biomedical applications. *Carbohydr. Polym.*, **2022**, 283, 119161.
- [33] Andrgie, A. T. ; Mekuria, S. L. ; Addisu, K. D. ; Hailemeskel, B. Z. ; Hsu, W. H. ; Tsai, H. C. ; Lai, J. Y. Non-anticoagulant heparin prodrug loaded biodegradable and injectable thermoresponsive hydrogels for enhanced anti-metastasis therapy. *Macromol. Biosci.*, **2019**, 19(5), e1800409.
- [34] Zhao, H. ; Feng, H. ; Liu, J. ; Tang, F. ; Du, Y. Q. ; Ji, N. ; Xie, L. ; Zhao, X. F. ; Wang, Z. Y. ; Chen, Q. M. Dual-functional guanosine-based hydrogel integrating localized delivery and anticancer activities for cancer therapy. *Biomaterials*, **2020**, 230, 119598.
- [35] Xu, K. K. ; Yao, H. ; Fan, D. ; Zhou, L. ; Wei, S. H. Hyaluronic acid thiol modified injectable hydrogel: synthesis, characterization, drug release, cellular drug uptake and anticancer activity. *Carbohydr. Polym.*, **2021**, 254, 117286.
- [36] Zhang, S. W. ; Kang, L. ; Hu, S. ; Hu, J. ; Fu, Y. P. ; Hu, Y. ; Yang, X. Z. Carboxymethyl chitosan microspheres loaded hyaluronic acid/gelatin hydrogels for controlled drug delivery and the treatment of inflammatory bowel disease. *Int. J. Biol. Macromol.*, **2021**, 167, 1598-1612.
- [37] Ruvinov, E. ; Cohen, S. Alginate biomaterial for the treatment of myocardial infarction: progress, translational strategies, and clinical outlook: from ocean algae to patient bedside. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **2016**, 96, 54-76.
- [38] Xie, L. ; Wei, H. ; Kou, L. ; Ren, L. ; Zhou, J. Antibiotic drug release behavior of poly(vinyl alcohol)/sodium alginate hydrogels. *Materialwiss. Werkstofftech.*, **2020**, 51(7), 850-855.
- [39] Hu, Y. ; Peng, J. ; Ke, L. ; Zhao, D. ; Zhao, H. Y. ; Xiao, X. C. Alginate/carboxymethyl chitosan composite gel beads for oral drug delivery. *J. Polym. Res.*, **2016**, 23(7), 1-10.
- [40] Hu, Y. ; Zhang, S. W. ; Han, D. D. ; Ding, Z. X. ; Zeng, S. Y. ; Xiao, X. C. Construction and evaluation of the hydroxypropyl methyl cellulose-sodium alginate composite hydrogel system for sustained drug release. *J. Polym. Res.*, **2018**, 25(7), 148.
- [41] He, Y. X. ; Li, Y. ; Sun, Y. D. ; Zhao, S. J. ; Feng, M. ; Xu, G. M. ; Zhu, H. F. ; Ji, P. H. ; Mao, H. L. ; He, Y. Y. ; Gu, Z. W. A double-network polysaccharide-based composite hydrogel for skin wound healing. *Carbohydr. Polym.*, **2021**, 261, 117870.
- [42] Khalid, I. ; Ahmad, M. ; Usman Minhas, M. ; Barkat, K. ; Sohail, M. Cross-linked sodium alginate-g-poly(acrylic acid) structure: a potential hydrogel network for controlled delivery of loxoprofen sodium. *Adv. Polym. Technol.*, **2018**, 37(4), 985-995.
- [43] Chen, M. Y. ; Zhai, X. Y. ; Pan, Y. J. ; Tan, H. P. Covalent and environment-responsive biopolymer hydrogel for drug delivery and wound healing. *J. Macromol. Sci. A*, **2021**, 58(11), 736-747.
- [44] Safari, J. B. ; Bapolisi, A. M. ; Krause, R. W. M. Development of pH-sensitive chitosan-g-poly(acrylamide-co-acrylic acid) hydrogel for controlled drug delivery of tenofovir disoproxil fumarate. *Polymers*, **2021**, 13(20), 3571.
- [45] Chatterjee, S. ; Hui, P. C. L. ; Kan, C. W. ; Wang, W. Y. Dual-responsive (pH/temperature) Pluronic F-127 hydrogel drug delivery system for textile-based transdermal therapy. *Sci. Rep.*, **2019**, 9, 11658.
- [46] Xie, J. S. ; Ji, Y. J. ; Xue, W. ; Ma, D. ; Hu,

- Y. F. Hyaluronic acid-containing ethosomes as a potential carrier for transdermal drug delivery. *Colloids Surf. B Biointerfaces*, **2018**, 172, 323-329.
- [47] Chen, Y.; Wang, X. M.; Huang, Y. D.; Kuang, P. P.; Wang, Y. S.; Liu, Y.; Yin, W. H.; Zan, J. H.; Liu, Y. P.; Yin, C.; Fan, Q. L. In situ-forming cellulose/albumin-based injectable hydrogels for localized antitumor therapy. *Polymers*, **2021**, 13(23), 4221.
- [48] Chen, N. S.; Wang, H.; Ling, C.; Vermerris, W.; Wang, B.; Tong, Z. H. Cellulose-based injectable hydrogel composite for pH-responsive and controllable drug delivery. *Carbohydr. Polym.*, **2019**, 225, 115207.
- [49] Ahsan, A.; Farooq, M. A.; Parveen, A. Thermosensitive chitosan-based injectable hydrogel as an efficient anticancer drug carrier. *ACS Omega*, **2020**, 5(32), 20450-20460.
- [50] Seo, J. H.; Lee, S. Y.; Kim, S.; Yang, M. Y.; Jeong, D. I.; Hwang, C.; Kim, M. H.; Kim, H. J.; Lee, J. M.; Lee, K. J.; Kim, D. D.; Cho, H. J. Monopotassium phosphate-reinforced *in situ* forming injectable hyaluronic acid hydrogels for subcutaneous injection. *Int. J. Biol. Macromol.*, **2020**, 163, 2134-2144.
- [51] Zhang, R. S.; Lei, L.; Song, Q. Q.; Li, X. Y. Calcium ion cross-linking alginate/dexamethasone sodium phosphate hybrid hydrogel for extended drug release. *Colloids Surf. B Biointerfaces*, **2019**, 175, 569-575.